

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 5 : A61M 25/00		(11) International Publication Number: WO 93/10847 AI	(43) International Publication Date: 10 June 1993 (10.06.93)
(21) International Application Number: PCT/US92/10843		(81) Designated States: AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CS, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, UA, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 3 December 1992 (03.12.92)			
(30) Priority data: 802,891 6 December 1991 (06.12.91) US			
<p>(71) Applicant: NORTH SHORE UNIVERSITY HOSPITAL RESEARCH CORPORATION [US/US]; 330 Community Drive, Manhasset, NY 11030 (US).</p> <p>(72) Inventor: FARBER, Bruce ; 11 Driftwood Drive, Port Washington, NY 11050 (US).</p> <p>(74) Agents: SINDER, Stuart, J. et al.; Kenyon &amp; Kenyon, One Broadway, New York, NY 10004 (US).</p>			<p>Published  <i>With International search report.</i>  <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i></p>
(54) Title: METHOD OF REDUCING MEDICAL DEVICE RELATED INFECTIONS			
(57) Abstract			
<p>The growth of microorganisms on catheters and other medical devices is inhibited by slime-inhibiting compounds. Slime-inhibiting compounds include salicylic acid and other NSAID.</p>			

(19) 日本国特許序 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

### (12)特許出願公表番号

特表平7-505131

第3課第3部分

(43)公表日 平成7年(1995)6月8日

(51)Int.Cl.<sup>8</sup>      分別記号      痘内盤根番号      P.I.  
 A 61 K 31/60      AD Z      9454-4C  
 31/16      9454-4C  
 31/19      9454-4C  
 31/405      9454-4C  
 31/415      9454-4C

(21)出願番号	特願平5-510339	(71)出願人	ノース・ショア・ユニバーシティー・ホスピタル・リサーチ・コーポレーション
(36) (22)出願日	平成4年(1992)12月3日		アメリカ合衆国、ニューヨーク州 11030、 マンハッセット、コミニティー・ドライブ 350
(38)前記文提出日	平成6年(1994)6月6日		
(36)国際出願番号	PCT/US92/10413	(72)発明者	ファーバー、ブルース
(37)国際公開番号	WO93/10847		アメリカ合衆国、ニューヨーク州 11050、 ポート・シントン、ドリフトウッド・ドライブ 115
(37)国際公開日	平成5年(1993)5月10日		
(31)優先権主張番号	802, 891		
(32)優先日	1991年12月6日		
(34)原公出願番号	特願平5-510339		

(54) [発明の名称] 薬理毒理関連感染の減少方法

《57》【夢約】

スライム阻害化合物により、カテーテルおよび他の医療機器上での微生物の増殖を阻止する。スライム阻害化合物にはサリチル酸および他の NSAID が含まれる。

27200

諸家の解釋

- 移殖可性または婦人可能な医療装置に適用付けられる感染を減少させる方法であって、該装置に有効量のスライム阻害化合物を分離するることを含意する方法。
- 前記スライム阻害化合物がN S A I Dである請求の範囲第1項記載の方法。
- 前記スライム阻害化合物がN S A I Dである請求の範囲第1項記載の方法。
- 前記N S A I Dが、サリチル酸、アセチルサリチル酸〔アスピリン〕、ビスサリチレート、ベンジル安息香酸、フルニダム、フェニドダム、インドメタシン、アセメタシン、シンメタシン、スリシダク、トルナチン、ゾメビラク、ジタロフェナク、フェンキロフエナク、イソキセバク、イブプロフェン、オルニプロフェン、ナプロキセナ、キセトプロフエナク、フェノプロフェン、ペノキサプロフェン、インドプロフェン、ビルプロフェン、カルプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフニヌメート、ニフラム酸、トルフルヌメト酸、フルニキシン、クロエキシン、フェニルブタゾン、フェブタゾン、アバゾン、トリメタゾン、モフェブタゾン、イブプロフェン、スキンシップ、ゾニキシムカム、イソキンシムカムおよびナキシカムからなる部より選ばれる請求の範囲第3項記載の方法。
- 前記N S A I Dがサリチル酸またはサリチル酸ナトリウムである請求の範囲第4項記載の方法。
- 前記N S A I Dがイブプロフェンである請求の範囲第4項記載の方法。

に取り込まれる請求の郵便第9種記載の万能。

- 前記装置が、シリカティックもしくは他のシリコンベース材料、ポリエチレンレフレクタート(PEIT)、ポリグラシン、ポリオキサノン、ウロミックガット、ナイコン、シリコン、ダクロン、織まれたダクロン、ペロアダクロン、ウジルテクス類似、ポリエチレン(PE)、ポリビニルクロライド(PEV)、シリカティックエラストマー、シリコンゴム、PVCMA(ボリ(メチルメタクリレート))、ラザックス、ポリブロビレン(PE)、チタン、セロロース、ポリビニルアルコール(PVA)、ボリ(ヒドロキサンエチルメタクリレート)(HEM)、ポリグリコール酸、ボリ(アクリロニトリル)(ANP)、フロロエチレン-コ-ヘキサフルオロブロビレン(FEP)、テフロン(TFE)、Co-Cr合金、PVC、ポリウレタン、ポリエチス、ボリチラフルオロエチレンおよびコラーゲンのような生物学的ポリマーからなる群より選択されるポリマーからなる諸次の範囲第1項記載の方法。
- 前記スライム殺害化合物が、装置をスライム殺害化合物を含有するポリマーで被覆することにより分配される導水の範囲第1項記載の方法。
- 前記ポリマーが既述特徴を有する諸次の範囲第19項記載の方法。
- 被覆表面上または被覆近傍のスライム殺害化合物の前記有効量が約1ないし約26mMである諸次の範囲第1項記載の方法。
- 前記装置が、シリカティックもしくは他のシリコンベース材料、ポリエチレンレフレクタート(PEIT)、ポリグラシン、ポリオキサノン、ウロミックガット、ナイコン、シリコン、ダクロン、織まれたダクロン、ペロアダクロン、ウジルテクス類似、ポリエチレン(PE)、ポリビニルクロライド(PEV)、シリカティックエラストマー、シリコンゴム、PVCMA(ボリ(メチルメタクリレート))、ラザックス、ポリブロビレン(PE)、チタン、セロロース、ポリビニルアルコール(PVA)、ボリ(ヒドロキサンエチルメタクリレート)(HEM)、ポリグリコール酸、ボリ(アクリロニトリル)(ANP)、フロロエチレン-コ-ヘキサフルオロブロビレン(FEP)、テフロン(TFE)、Co-Cr合金、PVC、ポリウレタン、ポリエチス、ボリチラフルオロエチレンおよびコラーゲンののような生物学的ポリマーからなる群より選択されるポリマーからなる諸次の範囲第1項記載の方法。

今頃起戻の方法。

7. 前記スライム阻害化合物は、医薬材料の製造過程において医薬材料に取り込まれることにより医薬装置に分配される請求の範囲第1項記載の方法。

8. 前記スライム阻害化合物は、T.D.M.A.C.またはベンザルコニウムクロライドを用いて前記装置に分配される請求の範囲第1項記載の方法。

9. 前記スライム阻害化合物は、前記装置をスライム阻害化合物を含有する浴槽中に投漬することにより装置に分配される請求の範囲第1項記載の方法。

10. 前記浴槽中のスライム阻害化合物の濃度が約-1ないし約1Mである請求の範囲第9項記載の方法。

11. 前記投漬を約1分ないし約24時間行なう請求の範囲第9項記載の方法。

12. 前記浴槽がアルコールベースである請求の範囲第9項記載の方法。

13. 前記アルコールが本質的にエタノールからなる請求の範囲第11項記載の方法。

14. 前記投漬を約-25℃ないし25℃で行なう請求の範囲第9項記載の方法。

15. 前記投漬を冷却装置で行なう請求の範囲第11項記載の方法。

16. 前記投漬を-25℃で行なう請求の範囲第11項記載の方法。

17. 前記投漬の結果、スライム阻害化合物が医療装置材料

微生物の増殖を阻害する方法であります。

既述実験結果、被入または移種に先立って、約1mMないし約1Mの濃度のスライム遮害化合物を含有する溶液中に曝し、

2023-2024学年高二物理上册期末考试卷

該縣廢耕田地調查表

該菌株を哺乳動物体内に導入または移植するにと  
るを旨とする方法。

23. 哺乳動物体内に挿入または移植された選択細胞上の微生物の増殖を抑制する方法であって、

該選抜装置を、挿入または移動に先立つて、約 1mM ないし約 1M の濃度のスライム阻害化合物を含むするポリマーで被覆し、および

該医療装置を被験動物体内に移入または挿入することを目的とする方法。

24. 記者マークが該該特性を有する請求の範囲第23項記載の方法

25. 朝紀ポリマーが、シラスティックもしくは他のシリコン樹脂と併用する場合、その配合割合は、

グラシン、ボリジオキサノン、クヌミックガット、カイロシ、

シルク、ブロード、織物用アクリロン、ヘリオアクリロン、シリコン耐候性織物、ポリエチレン【PE】、ポリビニルクロライド【PVC】、レバヌメチャリックタクリートマー、シリコンゴム、PVCAC【シリコンチャリックタクリート】、セラミックス、ガリブロビレン【GB】、セタン、セタコース、ガリビーチアルブ

コール (PTA) 、ボリ (ヒドロキシエチルメタクリレート) (HEM) 、ポリグリコール酸、ボリ (アクリロニトリル) (AN) 、プロエチレン・コ・ヘキサフルオロブロビレン (EF) 、テフロン (PTFE) 、C-O-C合金、PVC、ボリウレタン、ボリエスチル、ボリテトラフルオロエチレンおよびコラーゲンのような生物学的ボリマーからなる群より選択される群の範囲第24項記載の方法。

34. 帯入可能もしくは移植可能な医療装置に細胞付けられる感染を減少させる方法であって、導入もしくは移植に先立って該装置をスライム阻害化合物に処することを含むし、この通りが、移植の際の該装置上での微生物の増殖を減少させることが可能な量の阻害化合物を該装置に分散するに十分ではあるが、全身性の治療効率を発揮するには不十分な量である方法。

35. 前記装置がカテーテルである場合の範囲第25項記載の方法。

36. 移植可能もしくは導入可能な医療装置に細胞付けられる感染性静脈点を減少させる方法であって、該装置上に有効量のNSAIDを分配することを含むする方法。

37. 前記NSAIDが、サリチル酸、アセチルサリチル酸 (アスピリン) 、ビスマリチート、ベンジル安息香酸、ジフルニザール、フェンドザル、インドメクシン、アセメタシン、シンメタシン、スリングダク、トルメチーン、ゾメピラク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、イソキセバク、イブプロフェン、フルビプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、

(PTA) 、テフロン (PTFE) 、C-O-C合金、PVC、ボリウレタン、ボリエスチル、ボリテトラフルオロエチレンおよびコラーゲンのような生物学的ボリマーからなる群より選択されるボリマーを含むしてなる群の範囲第26項記載の装置。

38. 前記スライム阻害化合物がNSAIDである場合の範囲第27項記載の装置。

39. 前記スライム阻害化合物がNSAIDである場合の範囲第28項記載の装置。

40. 前記NSAIDが、サリチル酸、アセチルサリチル酸 (アスピリン) 、ビスマリチート、ベンジル安息香酸、ジフルニザール、フェンドザル、インドメクシン、アセメタシン、シンメタシン、スリングダク、トルメチーン、ゾメピラク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、イソキセバク、イブプロフェン、フルビプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ペノキサプロフェン、インドブロフェン、ジルブロフェン、カルブロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナメート、ニフラム酸、トルフェナム酸、フルニキシン、クロニキシン、フェニルブタゾン、フェブタゾン、アバゾン、トリメタゾン、モラブタゾン、ケブゾン、スキシブゾン、ビロキシカム、イソキシカムおよびテノキシカムからなる群より選ばれる群の範囲第29項記載の方法。

41. 前記NSAIDがサリチル酸またはそれらの酸である場合の範囲第30項記載の装置。

42. フェノプロフェン、ペノキサプロフェン、インドブロフェン、ビルブロフェン、カルブロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナメート、ニフラム酸、トルフェナム酸、フルニキシン、クロニキシン、フェニルブタゾン、フェブタゾン、アバゾン、トリメタゾン、モラブタゾン、ケブゾン、スキシブゾン、ビロキシカム、イソキシカムおよびテノキシカムからなる群より選ばれる群の範囲第28項記載の方法。

43. 導入もしくは移植の後に感染を引き起こす危険性が少ない導入可能もしくは移植可能な医療装置であって、表面に有効量のスライム阻害化合物が分配された装置を具備する医療装置。

44. 前記スライム阻害化合物が約1ないし約20mMのレベルで存在する群の範囲第30項記載の装置。

45. 前記装置が、シリスティックもしくは他のシリコンベース材料、ボリエチレンテレフタレート (ETE) 、ボリグラシン、ボリジオキサン、クロミックガット、ナイロン、シリカ、グラコン、固まれたダクロン、ペロアグラコン、ウシ動物移植皮片、ボリエチレン (E) 、ボリビニルクロライド (ETV) 、シリスティックエラストマー、シリコンゴム、POMMA [ボリ (メチルメタクリレート)] 】、ラテックス、ボリプロビレン (EP) 、チタン、セルロース、ボリビニルアルコール (PTA) 、ボリ (ヒドロキシエチルメタクリレート) (PEHA) 、ボリグリコール酸、ボリ (アクリロニトリル) (AN) 、フロロエチレン・コ・ヘキサフルオロブロビレン

46. 前記NSAIDがイブプロフェンである場合の範囲第35項記載の装置。

47. 導入もしくは移植の後に血栓性靜脈炎を引き起こす危険性が少ない導入可能もしくは移植可能な医療装置であって、表面に有効量のNSAIDが分配された装置を具備する医療装置。

48. 前記NSAIDが約1ないし約20mMのレベルで存在する群の範囲第34項記載の装置。

49. 自記NSAIDが、サリチル酸、アセチルサリチル酸 (アスピリン) 、ビスマリチート、ベンジル安息香酸、ジフルニザール、フェンドザル、インドメクシン、アセメタシン、シンメタシン、スリングダク、トルメチーン、ゾメピラク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、イソキセバク、イブプロフェン、フルビプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ペノキサプロフェン、インドブロフェン、ジルブロフェン、カルブロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナメート、ニフラム酸、トルフェナム酸、フルニキシン、クロニキシン、フェニルブタゾン、フェブタゾン、アバゾン、トリメタゾン、モラブタゾン、ケブゾン、スキシブゾン、ビロキシカム、イソキシカムおよびテノキシカムからなる群より選ばれる群の範囲第35項記載の装置。

## 発明の概要

移植可能な装置に加えて個人可能な装置のようないわゆる個別性の医療器具の使用に関連付けられる感染の個別性が、文献に詳述されている。カテーテルのような挿入可能な装置の場合は、その乾燥率のために類似に取り換なければならない。移植装置のようないわゆる個別性の場合は、感染は装置への適応を妨げる。いずれの場合においても、そのような感染の結果として生命を脅かす医療装置が起こり得る。

医療器具関連感染の病理生理学は複雑である。多くの因子が感染の危険性および種類に影響を及ぼす。これには、宿主関連、医療器具関連並びに感染微生物の易感性および接着物に関連する因子が含まれる。数百の医療器具関連微生物が、これらの因子に寄与する実験を調査し、文書にしている。医療器具関連感染の症例の大多数は、細菌がコロニーを形成し、次いで血液へのアクセスが現れるまで医療装置に沿って移動する場合に発生することが十分承認されている。したがって、装置の医療装置への粘着能力が、感染を首尾よく確定的なものとするために需要である。

粘着における細菌表面多糖体の役割は十分承認されている。過去12年間にわたって、一連の実験がこれらの多糖体の表面的な性質を示した。表面多糖体はほとんどどの細菌および真菌に見出される。特定のレクチンに行き当たった場合、表面多糖体は細菌の周囲を取り巻き、表面に粘着する細菌を生成す

る。この細菌は長い多糖体線維の簇からなり、機つかの纖維を有しているように思われる。これは細菌の栄養源となり得る。物理的な隔壁として位置も得る。最も重要なことは、表面多糖体は細胞細胞の特異的な表面相互作用を決定する。

この現象は広範囲に広がる効果を有している。例えば、*Streptococcus salivarius*の表面にコロニーを形成する能力、*Streptococcus salivarius*の表面にコロニーを形成する能力、並びにA群溶連菌の表面および細胞にコロニーを形成する能力は、全て特定の表面多糖体に結合するタンパク質である特定のレクチンとの複合相互作用の反映である。

細菌表面および医療器具関連感染の重要な性は、コアグラーーゼ活性性ドウ乳酸  $\alpha$ -D-glucosidaseによって最もよく説明される。この性は、最も重要なかつ普遍のロマグラーーゼ活性性ドウ乳酸であり、以前は非病原性微生物であると考えられていた。今や、外耳部感染 *(otitis externa)* および院内感染症の最ももたらされた原因であることが明らかとなっている。これは、細胞外心内膜、血管壁細胞感染。人工股関節および人工感染、並びにカテーテル関連感染症の主要な原因である。この性は、*Escherichia coli* および多くの他の細菌よりも毒性は低いものの、パンコマイシンおよびリファンビンを除くほとんどの抗生素に対する高い耐性を有している。

1980年代の初期に、電子顕微鏡を用いた研究により、*Escherichia coli* の特定の性が細胞外スライム構造質を産生す

ることが示された。この細胞外スライムはほとんど多糖体からなる複合物質である。

微生物によるスライムの產生は、それを挿入可能または移植可能な装置の表面に粘着させ、感染を引き起こすことを可能にする。このスライムは、微生物のポリマーへの付着に介在する、ガラクトースに富む多糖体「接着剤」を含み有するように思われる。それはまた、粘着が生じた後、微生物を医療装置に堆積させ、固定する多糖体物質をも含み有している。

粘着の性は、このスライムは他の細菌を育てているように思われる。それは、パンコマイシンを含むグリコペプチド抗生素質に耐性がある。これは、ほとんどの *Escherichia coli* 感染が耐性抗生物質耐性に適応しないのかを説明するであろう。感染が挿入もししくは移植された装置に発生した場合には、通常細菌の除去が必要となる。スライムはまた、特定の免疫応答を妨げる。

*Escherichia coli* の細胞外スライムは、実は、表面多糖体の遮断產生の作用である。定量的な遮断は、局地的な環境に著しくて発生を行ない、かつ止める複雑な機構によって調節されるように思われる。外耳部感染に対する多くの検査の結果は、*Escherichia coli* ではあるものの、この概念は他の微生物においても証明されている。アフリカおよび他のバイバの内面でのショードモス種によるコロニー形成は、細胞、フェノール類、毛髪アンモニウムおよびヨードフィア殺菌剤を含む殺菌剤から微生物を防護する時表面を示している。一度細菌性粘液が形成されると、破壊することは非常に困難である。

抗微生物特性を含むするポリマーの発展は、医療および医療の高齢に対して重要な意義を有している。耐湿性多糖体に関連する因子を別として、ポリマーを自身に関連する種々の因子と同様に、宿主由来のタンパク質（アルブミン、フィブロケタノン、血小板）による外耳部の粘膜は、長いなく感染の危険性に影響を及ぼす。

例えば、E. S. 4,769,313, E. S. 4,711,402 および U. S. 4,886,595 に記述されているように、抗微生物特性を有するポリマーからなる。またはこれを用いた医療装置を製造するために、幾つかのアプローチが利用されている。抗微生物細は、E. S. 4,886,595 に記載されているように、製造プロセスの途中で取り込まれるか、または表面にグラフト化することができる。しかしながら、スペクトルの広い抗生物質さえ、時として耐性微生物の選別を招く。日和見真菌、耐性グラム陰性杆菌 *(A. xylosoxidans)* および耐性菌の選別も同様である。加えて、抗生素質の「選別」が医療、強力で、かつ長期にわたって持続するものでない限り、医薬細胞の形成がやの有効性を妨げるであろう。加えて、多くの抗生素質は、一部の患者においてアレルギー反応を生じせしめる。

この発明は、これに代わるアプローチ、すなはち医療装置のポリマー性表面への細菌の粘着の状態に基づく。研究の結果、スライムおよび接着剤產生の両者の質はシリカフィン *(silicite)* カテーテルへの細菌粘着の程度に影響を及ぼし、かつ相関することが示されている。*Escherichia coli* は、*Escherichia coli* とは異なってスライムを産生せず、かつカサ

ーチル間連感染の非常にありふれた原因である。ここに記載するように、細胞によるスライム産生を妨げ、もしくは減少させる物質は、それらの粘着を減少させ、それに上り挿入もしくは侵襲された装置表面での微生物の増殖レベルを減少させる。

サリチル酸ナトリウムおよび他の特定の化合物は、

スライム産生における炎症多糖体の産生を妨げることが可能である。サリチル酸塩は、生合成酵素が局在する外膜中の細胞質に結合する。実験多糖体は菌衣形成の屋台骨であると述べられている。

この発明の目的は、サリチル酸塩および他のオムステロイド系抗炎症薬（“NSAID”）を、キレート剤のような他の化合物と同様に、標的微生物におけるスライムもしくは炎症多糖体の産生を妨げるために用い、それにより医療装置に用いられる物質上でのそれらの粘着および消滅を妨げることにある。

この発明のさらなる目的は、さらに炎症小脳および炎症特性を有するスライムまたは炎症多糖体用組合化合物の利用にある。組合の形成は部分的には炎症小脳およびフィブロキチンによって決定されるので、これは特に有用である。このような化合物を用いることにより、感染の他に、炎症性脊髄炎の発生率を減少させることができる。

比較的非毒性の化合物を用いて標示された装置上での細胞の増殖を減少させることは、この発明のさらなる目的である。

これら並びに他の目的は、以下に詳細に記述されるこの発明によって達成される。

#### 発明の要約

ここに実現されている通り、前述の、並びに他の目的は、この発明により達成される。この発明は、サリチル酸および他の類似作用化合物を細胞質スライムまたは表面多糖体の形成の過程に用い、それにより慢性炎症装置に粘着し、感染を引き起こすそれらの能力を妨げることを包含する。

#### 発明の詳細な説明

ここに記載されるのは、スライム装置に化合物を用いて、他の種人可能または移植可能な医療装置と同様に、カテーテル上での微生物の粘着および増殖を防止する方法である。そのような微生物によるスライム装置の減少は、医療装置へのそれらの粘着能力を減少させ、それにより感染および院内感染の危険性を減らす。

この発明は、カテーテルおよび他の医療関連外挿体への細菌の粘着を阻害することにより、感染および炎症の危険性を減少させることができ、医療装置が体内に止まることができるる滞留時間は増加し得るという知見に基づく。医療装置への細菌の粘着は、微生物のスライム装置生産力を妨げる化合物を用いることにより阻害される。ここで用いられる場合には、スライムという用語には、かなりの程度まで細胞外多糖体からなり、*Escherichia coli* および *Staphylococcus* のようなコアグラーゼ陰性グラム球菌、ショードモナス及び他のグラム陰性杆菌群を他の微生物と同様に包含する多くの微生物によって形成される。細胞外および完璧装置が含まれる。

スライム阻害化合物は、微生物によって産生されるスライ

ム、あるいは多糖体成分のようなスライムの成分の産生のいずれかを阻害する物質または物質の集合である。スライム阻害剤は、それが阻害するスライムの成分に関わりなく、ポリマー性表面への微生物の粘着能力を減少させ。スライム阻害化合物には、キレート剤の他に、NSAID へ、例えばアセチルサリチル酸（アスピリン）、サリチレート、ビスサリチレート、ベンジル安息香酸、ジフルニザル（*disulfazal*）、フェニドザル（*fenidazole*）、インドメタシン、アセメタシン（*acetaminophen*）、シメントシン（*mentasim*）、スリングダク、トルメチン、メビラク（*metilaceta*）、ソクロフェン、フエンクロフェナクト（*fenacetin*）、イソキセバク（*isoproterenol*）、イプロフエン、フルビロフエン、ナプロキセン、ケトプロフエン、フェノプロフエン、ペノキサプロフエン（*benzofenac*）、インドプロフェン（*indoprofen*）、ビルプロフェン（*ibuprofen*）、カルプロフェン（*carprofen*）、アブエナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナメート（*metclofenamate*）、ニフラム酸（*infenacine acid*）、トルフェナム酸（*tolfenamic acid*）、フルニキシン（*flunixin*）、タコニキシン（*tacnixin*）、フェニルタブゾン、フェブラゾン、アバゾン（*abacetin*）、トリメタゾン（*trimethazone*）、セオブエブタゾン（*theobutazone*）、ケブゾン（*kebazine*）、ズキンシブゾン、ビロキシカム、イソキシカム（*isoxacin*）およびテノキシカム（*tencarcin*）が含まれるが、これらに限定されるものではない。

ここで説明されるように、医療装置に挿入され、もしくは移植

される装置には、程度のにもしくは穴を通して挿入されたもの、または永久的なもののかな短期もしくは長期間にわたって移植されるものが含まれる。そのような装置には、結合剤、細胞質、細胞膜。血もしくは他の組織紙のような細胞片並びに人工駆動部および人工歯のような複雑装置の際にカテーテルが含まれる。そのような装置は、一般に、シリコニックシリートマーやシリコンゴム、PEMAA [ポリ（メチルタクリレート）]、ラテックス、ポリプロピレン（??）、チタン、セルロース、ポリビニルアルコール（??）、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）（HEMA）、ポリグリコール酸、ポリ（アクリロニトリル）（AN）、フロロエチレン-コ-ヘキサフルオロブロビレン（FEP）、テフロン（PTFE）およびCo-Cr合金のようなポリマー性材料からなる。

スライム阻害剤は、その表面上での微生物の増殖を阻害するような材料に、吸着、アッピング、ソーキングにより、あるいは材料それ自身に取り込まれることにより接着することができます。それに代えて、阻害剤を、医療装置表面の被覆に用いる第2ポリマーに取り込まれることもできる。そのような第2ポリマーは、阻害剤を装置の深小隙間に徐々に放出することを可能にする阻害特性を有していてもよい。

この発明の実施に用いられるスライム阻害剤の幾つかは、さらなる治療特性を有している。したがって、医薬用接着剤等位周辺部を減少させるために、それらを医薬用接着剤と一緒に用いることがしばしば実現される。例えば、モ.5.4.753.813においては、沈黙薬もしくは麻酔薬としてナリチレートを医薬用材料と一緒に用いることが示唆されている。加えて、ここに記載される薬物は、それらの治療特性故に薬物阻害剤に取り込まれている。しかしながら、そのような状況において用いられる化合物のレベルは、所望の治療結果を得るためにには、比較的高くなればならない。

反対に、この発明は其蓋の幾小領域内のスライム形成を阻害するためには十分なレベルの化合物の使用を認めるため、ここに記載される化合物のレベルは発生性治療効果に必要なレベルを下回る。一般に、多細胞微生物の発生および繁殖への粘着を防止するためにここで用いられる阻害剤の量は表面活性の濃度による確定期で、約1/10ないし3/10mMである。このレベルは、JIS K 1119の公認の試験小瓶法から、装置に開通付される由活性静歎の流入を減少するに十分なものであると信じられる。

好みしい装置の1つによると、注入もしくは移動しようとする装置上への阻害剤の分配は、この装置をスライム阻害剤を含有する溶液中でインキュベートすることにより達成される。阻害剤は溶液中、最も好みしくはアルコールベースの溶液中に約1 mMないし1 Mの濃度で溶解する。装置は、このような溶液中において、約-20°Cないし25°Cの温度で約15分

#### する最適の方法論は例示に記述される。

この出願は既発装置を扱うものではあるが、この経済は多くの細胞領域において適用することができる。グラム陰性杆菌による芽孢形成は、PVCおよび他の耐候性供給系において発生する。この芽孢形成は、耐候性が重要な製品の製造プロセスを汚染することが示されている。そのようなバイオをJIS K 1119でコーティングすることによりこの問題を最小にすることができる。

加えて、水中原性微生物が環境を引き起こす海洋藻類における問題の適用を考慮することもできる。また、JIS K 1119を船舶および他の海洋供給物の防水およびコーティングの添加剤として使用することもこの発明が認めるところである。

#### 図

##### 図1

種々の微生物の増殖特性に対するサリチル酸ナトリウムの効果を研究した。コアグリーゼ活性プロテアーゼのスライム形成を、2種類の異なるタイプの培地、化学的に決定された培地 (CDM) もしくはトリプトカーゼワイブロス (Trypticase soy Broth) (TSB)において、サリチル酸塩の濃度を増加させる条件下で培殖させた。その結果得られた細胞数は以下の通りである。

開ないし3時間インキュベートし、その後空気乾燥する。

詳しくは、約-20°Cないし10°Cでコーティングを行なう。一般に、阻害剤アルコールと一緒に用いることは多細胞体阻害特性を増強することが見出されている。しかしながら、過剰しようとする表面がテフロンである場合には、アルコールはスライム阻害剤の有効性を減じてしまう。アルコールが用いられる場合には、-20°Cでインキュベートすることによりしばしば過剰の結果が得られる。

他の方法では、スライム阻害物質をカーテンまたは遮線装置に結合させるために、トリドデシルアミノエウムクロライド (TDBAC) またはベンザルコニウムクロリドが用いられる。TDBACは、以前は、微生物質およびヘパリンと一緒にカーテンおよび他の表面装置の表面に用いられていた。

微生物によるスライムの產生を阻害し、それにより遮線器の深入可能もしくは移動可能な装置上での増殖する化合物の能力は、幾つかの方法で測定することができる。一度装置を化合物で被覆し、あるいは表面に化合物を染み込ませ、装置を特定の時間間置留し、その後装置を洗浄して装置上の細胞の増殖を測定する。そのような測定には、コロニー計数、または細胞生存を定量的の手段として特定の代謝物を測定する化学ルミネッセントもしくは生物ルミネッセントアセイのような。あるいは放射標識技術による他の微生物定量手段が含まれ得る。

カーテンまたは他の医療上導入可能もしくは移動可能な装置上の微生物増殖の防止における阻害剤の有効性を分析

	CDM	TSB
対照	$2.3 \times 10^5$	$1.2 \times 10^4$
1 mM	$1.2 \times 10^8$	$1.1 \times 10^3$
5 mM	$5.3 \times 10^8$	$5.7 \times 10^3$
10 mM	$5.7 \times 10^8$	$5.1 \times 10^3$
25 mM	$2.3 \times 10^8$	$3.1 \times 10^3$

これらの研究は、サリチル酸塩が抗微生物特性を有していないことを示した。サリチル酸塩は、化学的決定培地またはトリカーゼワイブロス遮蔽装置のいずれにおいてもコアグリーゼ活性プロテアーゼの増殖を阻害しなかった。同様の増殖曲線は、Escherichia coli およびショウドウモナスを含むグラム陰性杆菌を用いても得られた。

#### 図2

スライムの產生に影響を与える能力を大まかに測定するために、濃度が増加するサリチル酸塩の存在下において増殖させたリットルのプロス培養 *Lactobacillus* のスライムの収量 (収量) を用いて、サリチル酸塩のスライム産出に影響を及ぼす能力を測定した。

濃度	収量
対照	85 mg
1 mM	68 mg
5 mM	58 mg
25 mM	47 mg

このように、サリチル酸塩の濃度が増加するに従ってストライムの量は減少した。

### 図 3

*Escherichia coli* によるスライム產生に対するサリチル酸塩の濃度増加の効果を分光光度分析を用いて測定した。結果は以下の通りであった。

濃度	光密度
対照	1.5
1mM	1.4
2mM	1.3
5mM	1.5
10mM	0.8
25mM	0.1

サリチル酸塩の濃度の増加に伴う光密度の漸進的な低下が、最も明瞭には 25mM 以上で、観察された。

### 図 4

スライム產生コアグラーゼ陰性プロドクタの選択された株を (*Escherichia coli*) を種々の濃度のサリチル酸塩の存在下で増殖させた。培養の 24 時間後、種々のタイプのカテーテルを高濃度の微生物中に 15 分間沈没した。この検定では、カテーテルを高濃度の微生物の中に短時間沈没した。このカテーテルを 3 回洗浄し、標準化された様式でアーテー上を乾燥した。このアガーブレートを一観察インキュベートし、コロニーの数を数えた。下記式を用いて粘着性の附着百分率を算出した。

アルを用いて行なった。結果は以下の通りであった。

濃度	粘着性		% 粘着
	(CFU/プレート)	(CFU/プレート)	
0	90	136	
1mM	32	64	48%
5mM	1.5	99	112

これは、*Zeff* よりも *Escherichia coli* について、*Escherichia coli* について記載された効果と同様の結果を示した。

### 図 5

カテーテル断片をサリチル酸中で一観察インキュベートし、サリチル酸塩がポリマー表面を保護するかどうかを決定するためにサリチル酸塩中でインキュベートしていない対照カテーテルと比較した。

カテーテル断片を 10mM サリチル酸塩中において、37°C、pH 7.8 で一観察インキュベートした。次いで、このカテーテルを乾燥させ、 $5 \times 10^5$  CFU/mg のコアグラーゼ陰性プロト細菌の中に 15 分間浸した。全ての研究は 3 回行なった。

粘着性 (CFU/プレート)

	対照	サリチル酸塩	阻害
シラスティック	380	312	47%
ポリウレタン	33	29	27%
チフロン	35	13	63%
	17	3	82%
PVC	35	50	41%

% 粘着 =  $100 - \frac{(\text{サリチル酸塩中で粘着した CFU の数})}{(\text{対照中で粘着した CFU の数})} \times 100$

結果は以下の通りであった。

ポリウレタン	粘着性		
	濃度	(CFU/プレート)	阻害
	0	229	
	1mM	235	8.1
	5mM	48	73%

  

チフロン	粘着性		
	濃度	(CFU/プレート)	阻害
	0	171	
	1mM	58	71%
	5mM	22	87%

  

シラスティック	粘着性		
	濃度	(CFU/プレート)	阻害
	0	125	
	1mM	355	19%
	2mM	149	54%
	5mM	77	76%

  

PVC	粘着性		
	濃度	(CFU/プレート)	阻害
	0	378	
	1mM	157	53%
	5mM	85	83%

### 図 5

例 4において用いた検定と同様の検定を、*Escherichia coli* および *Zeff* を用いて行なった。これはシラスティックカテーテル

### 例 7

チフロン、PVC およびシラスティックカテーテルを 100 mM サリチル酸塩中において 37°C で一観察インキュベートし、さらに高濃度の濃度 ( $10^5$  ~  $10^6$  CFU/mg) と一緒にインキュベートした。インキュベーションの後、カテーテルを 3 回洗浄し、アーテー上を乾燥してインキュベートした。コロニーを計数した。結果は以下の通りであった。

	チフロン	PVC	シラスティック
対照	8.0	13	211
サリチル酸塩	13.5	9	193
阻害	95%	29%	51%

### 例 8

例 4 に記載される研究と同様の研究を *Escherichia coli* のより少量の接種物 ( $10^5$  CFU/mg) を用いて行なった。その結果は以下の通りである。

### 例 8

例 4 に記載される研究と同様の研究を *Escherichia coli* のより少量の接種物 ( $10^5$  CFU/mg) を用いて行なった。その結果は以下の通りである。

結 績 指  
(CFU/プレート)

	対照	サリチル酸塩	阻害
テフロン			
対照	147		
サリチル酸塩	54	63%	
PVC			
対照	152		
サリチル酸塩	136	33%	
シリカスティック			
対照	216		
サリチル酸塩	224	24%	

図 9

シリカスティックおよびポリウレタンカーテールを、95% E + 10% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>および95% E + 10% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>および 230mM サリチル酸塩中ににおいて、pH 7.0, -20°C で 2時間インキュベートした。これらのカーテールを空気乾燥し、10<sup>5</sup> CFU/m<sup>2</sup> 1.45mg/cm<sup>2</sup>を含有するプロスにおいて37°Cで15分間インキュベートした。その後、カーテールを洗浄し、アガーパー上を乾燥した。同一の2つの実験に対する結果は以下の通りであった。

試験 1

	対照	サリチル酸塩	阻害
ポリウレタン	143	91	36%
シリカスティック	461	35	92%

図 12

図9に記述される通りに調製したシリカスティックカーテールを、1.45mg/cm<sup>2</sup> 空気乾燥物中で 3日間インキュベートした。

(10<sup>5</sup> CFU/m<sup>2</sup>)

	CFU/プレート	
対 照	サリチル酸塩	阻 害
1406	100	50%

図 13

ポリウレタンおよびシリカスティックカーテールを種々の濃度のエタノール中でサリチル酸を -20°C で一度処理し、次いでコアグラーゼ活性プロトドは液および L-cys に 37°C で 4時間曝した。これらを洗浄し、図9に記述されるプロトコルに従って乾燥した。

コアグラーゼ活性プロトドは液 (ポリウレタン管断片)

	pH	計数/プレート	CFU/aa
対 照	7.33	>400	26.0
サリチル酸塩 200mM	7.19	319	14.6
サリチル酸塩 600mM	6.77	50	2.4
イブプロフェン 600mM	7.22	233	11.5
イブプロフェン 1800mM	7.92	352	18.1

試験 2

	対照	サリチル酸塩	阻害
シリカスティック	37	87	58%
PVC	59	59	17%
テフロン	19	20	8%
ポリウレタン	138	57	59%

図 13

図9に記述される実験と同様の実験を 1.45mg/cm<sup>2</sup> を用いて行った。深湿度の微生物 (L-cys) を用いた。カーテール断片を 95% エタノール中 230mM サリチル酸塩において 2時間インキュベートした。これらのカーテールを乾燥させ、深湿度のエタノール中で培養物中に放置した。これらを 3時間インキュベートした。結果は以下の通りであった。

(CFU/プレート)

カーテール	対 照	サリチル酸塩	阻 害
ポリウレタン	77	19	55%
PVC	31	3	95%
シリカスティック	59	3	95%

図 11

図9に記述される通りに調製したシリカスティックカーテールを 1.45mg/cm<sup>2</sup> 空気乾燥物中において 37°C で 3日間インキュベートした。

CFU/プレート

対 照	サリチル酸塩	阻 害
15	5	60%

試験 12 (シリカスティック管断片)

	計数/プレート	CFU/aa
対 照	159	12.0
サリチル酸塩 200mM	126	11.6
サリチル酸塩 600mM	32	1.6
イブプロフェン 400mM	238	12.0
イブプロフェン 200mM	185	9.6

図 14

図9に記述される通りにサリチル酸塩およびイブプロフェンで試験したカーテールを、1.45mg/cm<sup>2</sup> の空気乾燥物中において 37°C で 5日間インキュベートした。これにより一度濃度の微生物が產生した。

(CFU/プレート)

	CFU/aa
対 照	215
200mM サリチル酸塩	121
100mM イブプロフェン	78

5日間のインキュベーションにもかかわらず、阻害は印象深いものであった。この実験においては、サリチル酸塩よりもイブプロフェンを用いたほうが効果的であった。

図 15

ポリウレタンおよびシリカスティックカーテールを、95% エタノールと一緒にイブプロフェン、アセチルサリチル酸塩、およびベンソソル安息香酸中で 2時間インキュベートした。次いで、これらのカーテールを、図9に記述される通りに、

*Escherichia coli* 中でインキュベートした。結果は以下の通りであった。

シリウレタン	CFU/プレート	相対
対 照	255	
アセチルシリチル酸塩 ( 200mM )	127	57%
シリチル酸塩 ( 200mM )	279	93%
イソブロフェン ( 100mM )	166	64%
ベンジル安息香酸 ( 100mM )	333	8%
シラスティック	CFU/プレート	相対
対 照	52	
アセチルシリチル酸塩 ( 200mM )	7	85%
シリチル酸塩 ( 200mM )	33	35%
ベンジル安息香酸 ( 100mM )	9	83%

#### 図 15

シリウレタンカーテルを61°Cで一度予備加熱し、95%エタノール中において-20°Cで下に列挙する化合物で凍結した。次いで、これらをアグロラーゼ菌株D202株種菌中において37°Cで1時間インキュベートし、リン酸緩衝生理食塩水中で3回洗浄した。ダイナテック・ルミノーター・リーダー (Dynamite luminescent reader) において、エクストラライト (extralight) でATPを抽出し、ファイアライト (firelight) で読み取った。

#### 光ユニット (45°で測定)

対 照	6.2
シリチル酸塩	1.9
アセチルシリチル酸塩	0.6
アセトアミノフェン	2.4
イソブロフェン	3.2
フェニルブタゾン	0.2
インドメタシン	0.7

光ユニットは、放出されたATPおよびポリマーに感受している細胞の量を反映している。この実験を、微生物の増殖によりマイクロライトウェル (microtitre well) において直接ではあるが、繰り返した。マイクロライトウェル中で2mM NSALIDの存在下においてユアグリーゼ活性プロテインを増殖させ、洗浄してエクストラライトおよびファイアライトで測定した。

#### 光ユニット (45°で測定)

対 照	8.9, 0
アセチルシリチル酸塩	1.3, 0
シリチル酸塩	1.5, 0
イソブロフェン	9, 0
アセトアミノフェン	1.08, 0
インドメタシン	9, 2
フェニルブタゾン	1.9, 1

#### 図 16

グラム陰性桿状菌を用いて、プロスの代わりに單中で、幾

つかの実験を行なった。前述の通りシラスティックカーテルを調製し、37°Cで4-5時間インキュベートした。全ての研究は3回行なった。

#### 單中でインキュベートした *E. coli* (5時間)

シラスティックカーテル	CFU/mM	相 対
対 照	25.0	
シリチル酸 ( 200mM )	17.3	11%
シリチル酸 ( 500mM )	1.5	94%

#### *Escherichia coli* (5時間)

シラスティックカーテル	CFU/mM	相 対
対 照	14.3	
シリチル酸 ( 200mM )	4.9	35%
シリチル酸 ( 500mM )	1.8	87%

#### 單中 *C. freundii* (5時間)

シラスティックカーテル	CFU/mM	相 対
対 照	15.5	
シリチル酸 ( 200mM )	9.8	32%
シリチル酸 ( 500mM )	4.3	73%

#### 図 18

調査された効果の大きさを決定する試みにおいて、シラスティックカーテルを記述されるようにシリチル酸中でインキュベートした後、無菌の單中に4日間放置した。この期間の最後には、カーテルを取り出して *E. coli* のプロス草種物中

に入れた。結果は3回の試行の平均である。

シラスティックカーテル	CFU/mM	相 対
対 照	13.2	
シリチル酸 ( 200mM )	9.6	75%
シリチル酸 ( 500mM )	2.9	71%

この実験は、カーテルを水溶液中に入れた直後には細菌が失われないことを示した。

#### 図 19

予備的なオーバーアイド培養において *C. C. C.* の <sup>14</sup>C、酢酸ナトリウムを吸引込ませることにより、*Escherichia coli* を放射標識した。カーテル断片をプロス培養液に37°Cで一晩放置した。このカーテルを生理食塩水中で洗浄し、空気乾燥して試験のためにシンチレーションバイアルに入れれた。

#### *Brix (L-2-<sup>14</sup>C) を含有する 153*

#### 37°Cで一晩

シラスティックカーテル	CFU
対 照	1481.0
シリチル酸 ( 200mM )	528.0
シリチル酸 ( 500mM )	365.0

#### 図 20

他の実験は、カーテルを液滅菌し、かつシリチル酸と結合するトリドシルメチルアンモニウムクロライド (TDMAC) またはベンジルコニウムクロライドを用いる。予備加熱したシラスティックカーテルを、室温で30分間、エタノール

ル中 5% T DMCHににおいて被覆した。これらのカーテール断片を無菌の水で激しく洗浄し、空気乾燥した。次いで、これらの断片を、エタノール、 $280\text{m}\mu$  mサリチル酸および $63\text{m}\mu$  mサリチル酸を $-10^\circ\text{C}$ で一度浸漬した。これらのカーテール断片を空気乾燥し、 $Lepi-1$ は $Lepi-1$ で $10^\circ\text{C}$ のリチウムカーゼソイプロテインに $37^\circ\text{C}$ で処理した。被覆生食管癌水 $3$ 回取り替えつつカーテールを $3$ 回洗浄し、ムエラー-ヒントン(*Mueller-Hinton*)アガーブレード上を乾燥した。このプレートを $37^\circ\text{C}$ で一夜温存キュベートし、コロニーを計数した。 $Lepi-1$ は $50\text{m}\mu$  mキノベーゼン。

剤 素	C F U /		相 対
	ブレート	mm	
サリチル酸 (200mM)	143.8	6.5	
サリチル酸 (500mM)	13.8	1.1	83%
サリチル酸 (1000mM)	1.5	0.82	99%
<i>S. epidermidis</i> (一級インキュベーション)			
剤 素	C F U /		相 対
	ブレート	mm	
サリチル酸 (200mM)	31.0	4.1	
サリチル酸 (500mM)	81.0	3.9	9%
サリチル酸 (1000mM)	52.0	2.6	48%

以下は、特定の化合物がスライム産生および医療装置への接着を阻害するかどうかを決定するためのお勧めの方法である。

13. 繋りの 26 cm 断片を、血球アガープレート上で 4 方向にわたって定量的に乾がす。このプレートを 37℃ で一夜インキュベートし、翌朝各乾燥部位を

11. CFU/mm<sup>2</sup>の数を算出できるように、カーネル断片を均等に測定する。

1. 所要の濃度の試験コーティング溶液を調製する。チエーブの表面の 1 cm<sup>2</sup>当所を調製する。

2. チューブ断片を無機水中において57℃で一晩インキュベートし、1時間発酵した後、-29℃で2時間試験管冷凍および解凍に晒す。全てのチューブを確実に冷蔵庫中に保管させる。

3. チューブを取り出し、無菌の場において被覆されたサンプルを乾燥させる。チューブの末端から 1 cm をマークする。

4. 試験しようとするチューブ内にしっかりと嵌まる無菌の糞便用プランツシリンジを用いて、糞便の 1cm シリンジを組み立てる。

5. 3cm長の被覆したチューブのマークした末端に針を取り付け。プランジャーを約1もししくは3cmマークまでシ

5. 15% 植物乳酸液 15ml を瓶内の 50cc チューブに入れ、各チューブに 3 滴までのチューブを入れる。37℃で 15 分間インキュベートする。インキュベーションの終了および後処サイズは必要することができる。

7. 各チューブ断片を、約 5 ml の無菌生理食塩水を収容する別々の 15 ml 試験チューブに移す。各々のチューブを、生理食塩水をチューブを通して前後に 3 回吸引することによりよく洗浄する。

8. 3本の別々の生理食塩水チューブにおける合計 3回の滴注が完了するまで、このプロセスを繰り返す。

### 3. 本機力半ニキルの 1.6 倍断片を割れ盤上工能工事

(S1)Int.Cl.<sup>3</sup>      番別記号      廉内整理番号      F I  
A 61 L 27/00      P 7019-4C  
                    U 7019-4C  
                    Z 7019-4C  
29/00

(8D)指定国      EP(AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M  
C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG  
, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD,  
TG), AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH,  
CS, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, K  
P, KR, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO  
, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, UA